

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 2 月 26 日 (26.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/016603 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 333/20, 333/22

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008950

(22) 国際出願日: 2003 年 7 月 15 日 (15.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-229204 2002 年 8 月 6 日 (06.08.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友精
化株式会社 (SUMITOMO SEIKA CHEMICALS CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒675-0145 兵庫県 加古郡 播磨町宮西
3 4 6 番地の 1 Hyogo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 古上 賢治
(KOGAMI, Kenji) [JP/JP]; 〒675-0145 兵庫県 加
古郡 播磨町宮西 3 4 6 番地の 1 住友精化株式
会社精密化学品研究所内 Hyogo (JP). 林坂 徳之
(HAYASHIZAKA, Noriyuki) [JP/JP]; 〒675-0145 兵
庫県 加古郡 播磨町宮西 3 4 6 番地の 1 住友精
化株式会社精密化学品研究所内 Hyogo (JP). 佐

竹 秀三 (SATAKE, Syuzo) [JP/JP]; 〒675-0145 兵庫
県 加古郡 播磨町宮西 3 4 6 番地の 1 住友精化
株式会社精密化学品研究所内 Hyogo (JP). 伏屋 一
郎 (FUSEYA, Ichiro) [JP/JP]; 〒675-0145 兵庫県 加
古郡 播磨町宮西 3 4 6 番地の 1 住友精化株式会
社精密化学品研究所内 Hyogo (JP). 加賀野 宏和
(KAGANO, Hirokazu) [JP/JP]; 〒675-0145 兵庫県 加古
郡 播磨町宮西 3 4 6 番地の 1 住友精化株式会社精
密化学品研究所内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 三枝 英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.); 〒
541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町 1-7-1 北浜
T N K ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): CA, CN, JP, US.

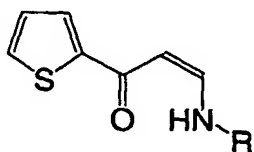
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

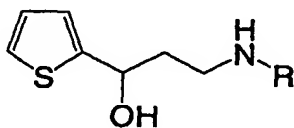
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING N-MONOALKYL-3-HYDROXY-3-(2-THIENYL)PROPANAMINE AND INTERME-
DIATE

(54) 発明の名称: N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの製造方法および製造中間体



(1)



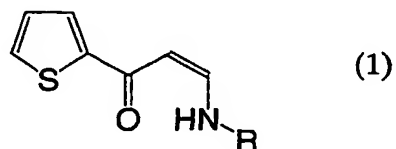
(2)

(57) Abstract: A process for producing an N-monoalkyl-3-hy-
droxy-3-(2-thienyl)propanamine represented by the general formula
(2): (2) (wherein R represents C₁₋₄ alkyl), characterized by reducing a
(Z)-N-monoalkyl-3-oxo-3-(2-thienyl)propenamine represented by the
general formula (1): (1) (wherein R is the same as the above). By the
process, an N-monoalkyl-3-hydroxy-3-(2-thienyl)propanamine useful
as an intermediate for various medicines can be industrially and easily
produced at low cost.

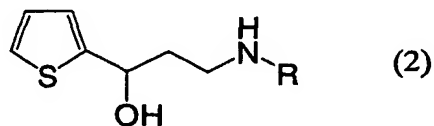


(57) 要約:

本発明は、一般式 (1) ;



(式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。) で表される (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロパンアミンを還元することを特徴とする一般式 (2) ;



(式中、Rは、前記と同様である。) で表されるN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロパンアミンの製造方法である。本発明によれば、種々の医薬の中間体として有用なN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロパンアミンを工業的に安価に、且つ容易に製造することができる。

明 細 書

N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの製造方法および製造中間体

5

技 術 分 野

本発明は、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの製造方法に関する。N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンは、反応性が高く、種々の医薬の中間体として有用な化合物である。本発明は、また、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの製造中間体として有用な、新規化合物である

(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミンおよびその製造方法に関する。

背 景 技 術

15 N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの製造方法としては、例えば、1-(2-チエニル)-3-クロロプロパン-1-オンを、エタノール中、水素化ホウ素ナトリウムで還元して、3-クロロ-1-(2-チエニル)-1-プロパノールとなし、次いで、アセトン中、ヨウ化ナトリウムでハロゲン交換して、3-ヨード-1-(2-チエニル)-1-プロパノールとなし、引き続き、テトラヒドロフラン中、モノメチルアミン水溶液を反応させる方法が知られている(CHIRALITY, 12, 26-29(2000))。しかしながら、この方法は、原料である1-(2-チエニル)-3-クロロプロパン-1-オンが、非常に不安定な化合物であるため、工業的な方法とは言い難い。

25 一方、N,N-ジメチル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンを製造する方法として、2-アセチルチオフェンとジメチルアミン塩酸塩とを、イソプロパノール中、パラホルムアルデヒドと塩酸の存在下で反応させて、(2-チエニル)-(2-ジメチルアミノエチル)ケトンとなし、次いで、エタノール中、水素化ホウ素ナトリウムで還元する方法が知られている(特開平7-1

88065号公報)。

そこで、ジメチルアミン塩酸塩をモノアルキルアミン塩酸塩に変更し、上記方法に準じて、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンを製造した場合、製造中間体である(2-チエニル)(2-モノアルキルアミノエチル)ケトンが不安定で、二量体であるN, N', N''-アルキル-ビス[1-[3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパン]]アミンが生成するため、水素化ホウ素ナトリウムで還元した後に得られるN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの収率が低いという問題がある。

10

発 明 の 開 示

本発明の目的は、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンを工業的に安価に、且つ容易に製造する方法、およびその製造中間体を提供することにある。

15

本発明の他の目的および特徴は、以下の記載により明らかにされるであろう。

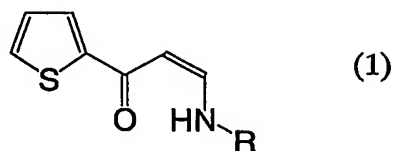
本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意検討を重ねた結果、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンを製造するための出発原料として、新規化合物である(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミンが有用であることを見出した。そして、このものを、還元することにより、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンを工業的に安価に、かつ容易に製造できることを見出した。さらに、上記(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミンは、 β -オキソ- β -(2-チエニル)プロパナールのアルカリ金属塩とモノアルキルアミン化合物とを、反応させることにより製造できることを見出した。本発明者らは、これらの知見に基づいて本発明を完成するに至った。

20

すなわち、本発明は、下記に示すと通りのN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの製造方法、該化合物の製造中間体である(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミ

ン、およびその製造方法を提供するものである。

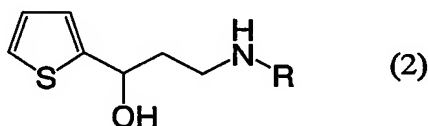
1. 一般式 (1) ;



5

(式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

で表される (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンを還元することを特徴とする一般式 (2) ;



10

(式中、Rは、前記と同様である。)

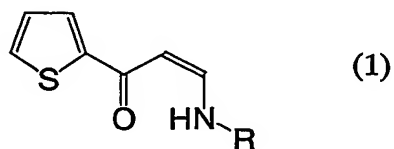
で表されるN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロペンアミンの製造方法。

15 2. 水素化ホウ素ナトリウムまたはシアン化水素化ホウ素ナトリウムを用いて (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンを還元することを特徴とする上記項1に記載の方法。

3. プロトン供給化合物の存在下に (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンを還元することを特徴とする上記項1または2に記載の方法。

20

4. 一般式 (1) ;

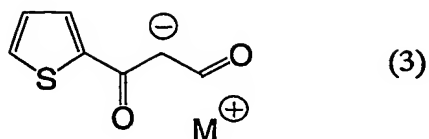


25 (式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

で表される (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン。

5. 一般式 (1) 中のRがメチル基である上記項4に記載の (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン。

6. 一般式 (3) ;



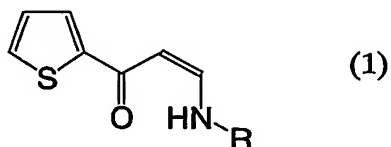
5 (式中、Mは、アルカリ金属原子を示す。)

で表される β -オキソ- β -(2-チエニル)プロパナールのアルカリ金属塩と、
一般式 (4) ;



(式中、Rは、炭素数1~4のアルキル基を示す。)

10 で表されるモノアルキルアミン化合物とを反応させることを特徴とする一般式
(1) ;

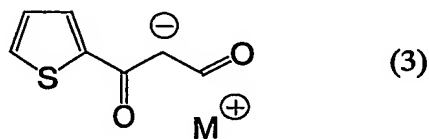


15 (式中、Rは、前記と同様である。)

で表される (Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロ
ペンアミンの製造方法。

7. 一般式 (3) ;

20



(式中、Mは、アルカリ金属原子を示す。)

で表される β -オキソ- β -(2-チエニル)プロパナールのアルカリ金属塩と、
一般式 (4) ;

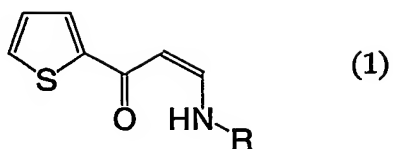
25



(式中、Rは、炭素数1~4のアルキル基を示す。)

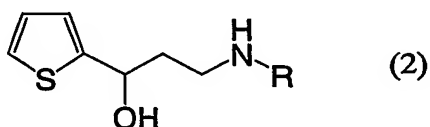
で表されるモノアルキルアミン化合物とを反応させて、一般式 (1) ;

5



(式中、Rは、前記と同様である。)

- 5 で表される (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンとなし、引き続き、これを還元することを特徴とする一般式 (2) ;



- 10 (式中、Rは、前記と同様である。)

で表されるN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロパンアミンの製造方法。

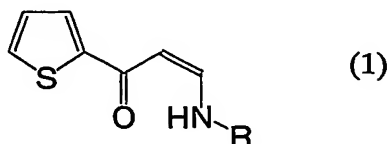
8. 水素化ホウ素ナトリウムまたはシアン化水素化ホウ素ナトリウムを用いて
 15 (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン
 を還元することを特徴とする上記項7に記載の方法。

9. プロトン供給化合物の存在下に (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-
 3-(2-チエニル) プロペンアミンを還元することを特徴とする上記項7 また
 は8に記載の方法。

- 以下、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロパンア
 20 ミンの製造方法、該化合物の製造中間体である (Z) -N-モノアルキル-3-
 オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン、およびその製造方法について、
 より具体的に説明する。

[N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロパンアミンの
 製造]

- 25 本発明のN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロパン
 アミンの製造方法は、一般式 (1) ;



で表される (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンを還元することを特徴とする。

式中、Rは、炭素数1~4のアルキル基を示す。

上記炭素数1~4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

還元する際に用いる還元剤としては、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物；水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム等の金属水素錯化合物；ボラン、9-ボラビシクロ[3, 3, 1]ノナン等のボラン化合物；水素等が挙げられる。これらの中でも、還元力が高いという観点から、金属水素錯化合物が好ましく、水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウムがより好ましい。

上記還元剤の使用量は、(Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンに対して0.1~7倍モルであるのが好ましく、0.2~5倍モルであるのがより好ましい。還元剤の使用量が0.1倍モル未満の場合には、十分に反応が進行せず収率が低下するおそれがある。一方、還元剤の使用量が7倍モルを超える場合には、使用量に見合う効果が得られず経済的でないおそれがある。

(Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンを還元する際の反応溶媒としては、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル；メタノール、エタノール等のアルコール；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル等が挙げられる。これらの中でも、芳香族炭化水素が好ましく、トルエンがより好ましい。

上記反応溶媒の使用量は、(Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンに対して0.1~30倍重量であるのが好ましく、0.5~20倍重量であるのがより好ましい。反応溶媒の使用量が0.1倍重量未満の場合には、攪拌が困難になるおそれがある。一方、反応溶媒の使用量が30倍重量を超える場合には、容積効率が悪化するおそれがある。

(Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンの還元は、効率よく反応を進めるという観点から、プロトン供給化合物の存在下に行うことが好ましい。プロトン供給化合物としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール；ギ酸、酢酸、モノクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸等のカルボン酸；フッ化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素；硫酸、メチル硫酸、パラトルエンスルホン酸等のスルホン酸等が挙げられる。これらの中でも、還元反応が進みやすいという観点から、カルボン酸が好ましく、酢酸がより好ましい。

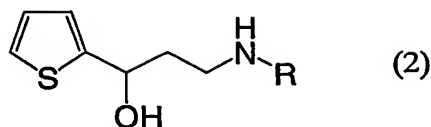
上記プロトン供給化合物の使用量は、(Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンに対して20倍モル以下であるのが好ましく、0.1~10倍モルであるのがより好ましい。プロトン供給化合物の使用量が20倍モルを超える場合には、使用量に見合う効果が得られず経済的でないおそれがある。

(Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンを還元する際の反応温度は、0~150℃であるのが好ましく、20~100℃であるのがより好ましい。反応温度が0℃未満の場合には、反応速度が遅く反応に長時間を要するおそれがある。一方、反応温度が150℃を超える場合には、不純物が生成するおそれがある。反応時間は、反応温度により異なるが、1~30時間であるのが好ましい。

反応終了後、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロパンアミンを含む反応溶液に、反応溶媒として水不溶性溶媒を使用した場合には、水を添加して分液し、反応溶媒として水可溶性溶媒を使用した場合には、水とトルエン等の水不溶性溶媒とを添加して分液する。次いで、分液により得られた有機層の溶媒を留去し、析出した結晶を再結晶することにより、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロパンアミンを単離することができる。

かくして得られるN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロパンアミンは、一般式(2)；

8



で表される化合物である。

5 式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。

上記炭素数1～4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

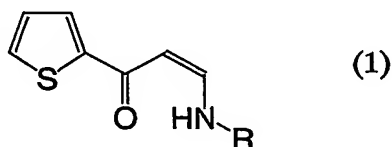
上記N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの具体例としては、N-モノメチル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)

10 プロパンアミン、N-モノエチル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミン、N-モノ(n-プロピル)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミン、N-モノイソプロピル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミン、N-モノ(n-ブチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミン、N-モノ(tert-ブチル)-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミン等が挙げられる。

15 上記N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンは、反応性が高く、種々の医薬の中間体として有用な化合物である。

本発明のN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの製造方法において用いられる一般式(1)；

20



で表される(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミンは、新規化合物である。

25 式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。

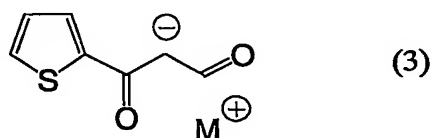
上記炭素数1～4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

上記(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロパンアミンの具体例としては、(Z)-N-モノメチル-3-オキソ-3-(2-チ

エニル) プロペンアミン、(Z)-N-モノエチル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン、(Z)-N-モノ(n-プロピル)-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン、(Z)-N-モノイソプロピル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン、(Z)-N-モノ(n-ブチル)-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン、(Z)-N-モノ(tert-ブチル)-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン等が挙げられる。これらの中でも、(Z)-N-モノメチル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンが好ましい。

10 [(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンの製造]

上記一般式(1)で表される(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンは、一般式(3)；



15

(式中、Mは、アルカリ金属原子を示す。)

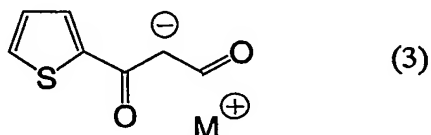
で表されるβ-オキソ-β-(2-チエニル) プロパナールのアルカリ金属塩と、一般式(4)；



20 (式中、Rは、炭素数1~4のアルキル基を示す。)

で表されるモノアルキルアミン化合物とを反応させることにより得られる。

本発明に用いられるβ-オキソ-β-(2-チエニル) プロパナールのアルカリ金属塩は、一般式(3)；



25

で表される化合物である。

式中、Mは、アルカリ金属原子を示す。

上記アルカリ金属原子としては、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原

子等が挙げられる。

上記 β -オキソ- β -(2-チエニル) プロパナールのアルカリ金属塩の具体例としては、 β -オキソ- β -(2-チエニル) プロパナールのリチウム塩、 β -オキソ- β -(2-チエニル) プロパナールのナトリウム塩、 β -オキソ- β -(2-チエニル) プロパナールのカリウム塩等が挙げられる。これらの中でも、 β -オキソ- β -(2-チエニル) プロパナールのナトリウム塩が好ましい。

本発明に用いられる β -オキソ- β -(2-チエニル) プロパナールのアルカリ金属塩の製造方法としては、特に限定されず、例えば、2-アセチルチオフェンとアルカリ金属メトキシドを、ギ酸エチル中で反応させる方法（特開平2-202865号公報）等が挙げられる。

本発明に用いられるモノアルキルアミン化合物は、一般式（4）；



で表される化合物である。

式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。

上記炭素数1～4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基等が挙げられる。

上記モノアルキルアミン化合物の具体例としては、モノメチルアミン、モノエチルアミン、モノ(*n*-プロピル)アミン、モノイソプロピルアミン、モノ(*n*-ブチル)アミン、モノ(*tert*-ブチル)アミン等が挙げられる。これらの中でも、モノメチルアミンが好ましい。

本発明においては、モノアルキルアミン化合物として、上記モノアルキルアミン類の塩酸塩や硫酸塩を使用することもできる。

上記モノアルキルアミン化合物の使用量は、 β -オキソ- β -(2-チエニル) プロパナールのアルカリ金属塩に対して1～5倍モルであるのが好ましく、1～3倍モルであるのがより好ましい。モノアルキルアミン化合物の使用量が1倍モル未満の場合には、収率が低下するおそれがある。一方、モノアルキルアミン化合物の使用量が5倍モルを超える場合には、使用量に見合う効果が得られず経済的でないおそれがある。

β -オキソ- β -(2-チエニル) プロパナールのアルカリ金属塩とモノアル

キルアミン化合物とを反応させる際の反応溶媒としては、例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル；メタノール、エタノール等のアルコール；

- 5 酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル等が挙げられる。これらの中でも、アルコールが好ましく、メタノールがより好ましい。

上記反応溶媒の使用量は、 β -オキソ- β -(2-チエニル)プロパナールのアルカリ金属塩に対して0.1~30倍重量であるのが好ましく、0.5~20倍重量であるのがより好ましい。反応溶媒の使用量が0.1倍重量未満の場合に

- 10 は、攪拌が困難になるおそれがある。一方、反応溶媒の使用量が30倍重量を超える場合には、容積効率が悪化するおそれがある。

β -オキソ- β -(2-チエニル)プロパナールのアルカリ金属塩とモノアルキルアミン化合物とを反応させる際の反応温度は、0~100℃であるのが好ましく、10~80℃であるのがより好ましい。反応温度が0℃未満の場合には、

- 15 反応速度が遅く反応に長時間を要するおそれがある。一方、反応温度が100℃を超える場合には、不純物が生成するおそれがある。反応時間は、反応温度により異なるが、1~30時間であるのが好ましい。

反応終了後、溶媒を留去した後、反応液に、水酸化ナトリウム水溶液と、メチルtert-ブチルエーテル、トルエン等の有機溶媒とを添加して分液し、有機層を得る。得られた有機層から溶媒を留去して、析出した結晶を洗浄、乾燥することにより、(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロペンアミンを単離することができる。

- また、得られた(Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロペンアミンを単離することなく、還元工程に用いて、N-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロペンアミンを得ることもできる。

本発明は、反応性が高く、種々の医薬の中間体として有用なN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロペンアミンを工業的に安価に、且つ容易に製造する方法、およびその製造中間体を提供する。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

実施例 1

- 5 攪拌機、冷却管、温度計および滴下ロートを備え付けた 1 L 容の 4 つ口フラスコに、 β -オキソ- β -(2-チエニル)プロパナールのナトリウム塩 88.1 g (0.50 モル) およびメタノール 168 g を仕込み、38.5 重量%モノメチルアミン塩酸塩水溶液 87.8 g (0.50 モル) を 25℃で 20 分間を要して滴下した。滴下終了後、30℃で 5 時間反応させた。
- 10 反応終了後、メタノールを留去した。留去後、3.1 重量%水酸化ナトリウム水溶液 121.4 g およびメチル tert-ブチルエーテル 100 g を添加して分液した。分液により得られた有機層から溶媒を留去し、析出した結晶をろ過した。得られた結晶を、エタノール 100 g で 2 回洗浄して、乾燥することにより、
- (Z)-N-モノメチル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロペンアミン 6
- 15 2.5 g (0.374 モル) を得た。 β -オキソ- β -(2-チエニル)プロパナールのナトリウム塩に対する収率は、74.8%であった。

得られた (Z)-N-モノメチル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロペンアミンは、下記の物性を示した。

分子量：167.23

- 20 融点：85.3~86.4℃

元素分析：C；57.23%、H；5.55%、N；8.38%（理論値：C；57.46%、H；5.42%、N；8.37%）

赤外吸収スペクトル (KBr, cm^{-1})：3230、3079、3064、29

29、2904、2813、1629、1552、1513、1488、142

- 25 7、1413、1351、1290、1251、1234、1176、1145、1093、1060、1012、979、954、856、842、759、740、698、663、565、468、453

^1H -核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 基準) δ (ppm)：9.90 (b, 1H)、7.54 (dd, 1H)、7.45 (dd, 1H)、7.06

(d d、1 H)、6. 8 5 (d d、1 H)、5. 5 7 (d、1 H)、3. 0 5 (d、3 H)

実施例 2

- 攪拌機、冷却管、温度計および滴下ロートを備え付けた 300 mL 容の 4 つ口
- 5 フラスコに、実施例 1 と同様の方法で得られた (Z) -N-モノメチル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン 8. 7 g (0. 0 5 2 モル)、酢酸 6. 2 g (0. 1 0 3 モル) およびトルエン 4 2 g を仕込み、5 0 °C に昇温した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム 1. 9 6 6 g (0. 0 5 2 モル) を添加し、8 0 °C で 2 時間反応させた。
- 10 反応終了後、反応液を 2 5 °C に冷却し、1 2. 5 重量%水酸化ナトリウム水溶液 3 0 g を添加して分液した。分液により得られた有機層から溶媒を留去し、析出した結晶をろ過した。得られた結晶を、トルエンとヘプタンの混合溶媒 (重量比 = 1 : 3) から再結晶することにより、N-モノメチル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロペンアミン 6. 5 g (0. 0 3 9 モル) を得た。(Z)
- 15 -N-モノメチル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンに対する収率は、7 5. 0 % であった。

実施例 3

- 攪拌機、冷却管、温度計および滴下ロートを備え付けた 1 L 容の 4 つ口フラスコに、β-オキソ-β-(2-チエニル) プロパナールのナトリウム塩 8 8. 1
- 20 g (0. 5 0 モル) およびメタノール 1 6 8 g を仕込み、3 8. 5 重量%モノメチルアミン塩酸塩水溶液 8 7. 8 g (0. 5 0 モル) を 2 5 °C で 2 0 分間を要して滴下した。滴下終了後、3 0 °C で 5 時間反応させた。

- 反応終了後、メタノールを留去した。留去後、トルエン 4 0 0 g を添加して分液した。分液により得られた有機層をフラスコ内に戻し、さらに 1 1 0 °C で水
- 25 留去した。なお、留去中に、水との共沸により留去されたトルエンは、水と分離してフラスコ内に戻した。次いで、2 5 °C に冷却した後、酢酸 6 0 g (1. 0 モル) を添加し、5 0 °C に昇温した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム 1 8. 9 g (0. 5 モル) を添加し、8 0 °C で 2 時間反応させた。

反応終了後、反応液を 2 5 °C に冷却し、1 2. 5 重量%水酸化ナトリウム水溶

液 290 g を添加して分液した。分液により得られた有機層から溶媒を留去し、析出した結晶をろ過した。得られた結晶を、トルエンとヘプタンの混合溶媒（重量比＝1：3）から再結晶することにより、N-モノメチル-3-ヒドロキシ-3-（2-チエニル）プロパンアミン 61.6 g（0.36 モル）を得た。β-オキソ-β-（2-チエニル）プロパナールのナトリウム塩に対する収率は、72.0 % であった。

10

15

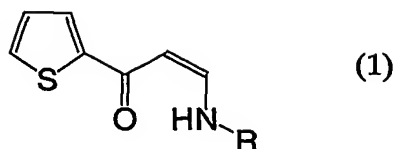
20

25

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (1) ;

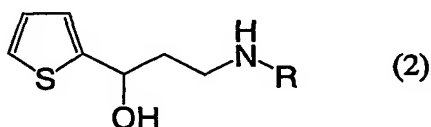
5



(式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

で表される (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンを還元することを特徴とする一般式 (2) ;

10



(式中、Rは、前記と同様である。)

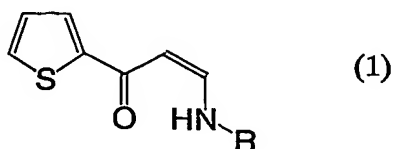
15 で表されるN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロペンアミンの製造方法。

2. 水素化ホウ素ナトリウムまたはシアン化水素化ホウ素ナトリウムを用いて (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンを還元することを特徴とする請求項1に記載の方法。

20

3. プロトン供給化合物の存在下に (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンを還元することを特徴とする請求項1に記載の方法。

25 4. 一般式 (1) ;

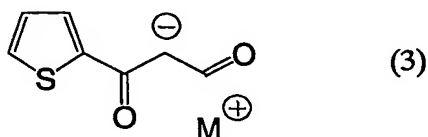


(式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

で表される (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン。

5. 一般式 (1) 中の R がメチル基である請求項 4 に記載の (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミン。

6. 一般式 (3) ;



10

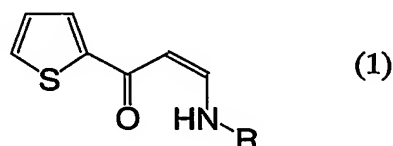
(式中、Mは、アルカリ金属原子を示す。)

で表される β-オキソ-β-(2-チエニル) プロパナールのアルカリ金属塩と、一般式 (4) ;



15 (式中、Rは、炭素数 1~4 のアルキル基を示す。)

で表されるモノアルキルアミン化合物とを反応させることを特徴とする一般式 (1) ;

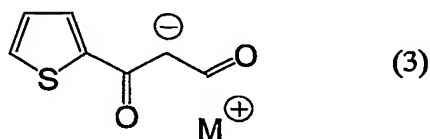


20

(式中、Rは、前記と同様である。)

で表される (Z) -N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル) プロペンアミンの製造方法。

25 7. 一般式 (3) ;



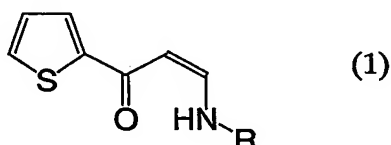
(式中、Mは、アルカリ金属原子を示す。)

で表される β -オキソ- β -(2-チエニル)プロパナールのアルカリ金属塩と、
一般式(4)；



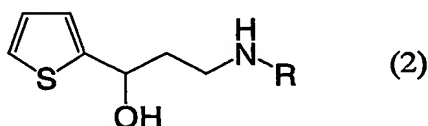
(式中、Rは、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

5 で表されるモノアルキルアミン化合物とを反応させて、一般式(1)；



(式中、Rは、前記と同様である。)

10 で表される (Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロペンアミンとなし、引き続き、これを還元することを特徴とする一般式(2)；



15 (式中、Rは、前記と同様である。)

で表されるN-モノアルキル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)プロペンアミンの製造方法。

8. 水素化ホウ素ナトリウムまたはシアン化水素化ホウ素ナトリウムを用いて

20 (Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロペンアミンを還元することを特徴とする請求項7に記載の方法。

9. プロトン供給化合物の存在下に (Z)-N-モノアルキル-3-オキソ-3-(2-チエニル)プロペンアミンを還元することを特徴とする請求項7に記載

25 の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/08950

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ C07D333/20, 333/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁷ C07D333/20, 333/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 650965 A1 (LILLY ELI & CO.), 03 May, 1995 (03.05.95), & US 5362886 A & US 5491243 A & ZA 9407839 A & IL 111188 A & CA 2133899 A & NO 9403825 A & AU 9475720 A & BR 9404045 A & FI 9404773 A & JP 7-188065 A & HU 68943 A & CN 1109470 A	1-9
A	JP 60-246348 A (KAYAKU KABUSHIKI KAISHA), 06 December, 1985 (06.12.85), (Family: none)	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
02 September, 2003 (02.09.03)

Date of mailing of the international search report
16 September, 2003 (16.09.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl¹ C07D333/20, 333/22

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl¹ C07D333/20, 333/22

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 650965 A1 (LILLY ELI & CO.) 1995. 05. 03 & US 5362886 A & US 5491243 A & ZA 9407839 A & IL 111188 A & CA 2133899 A & NO 9403825 A & AU 9475720 A & BR 9404045 A & FI 9404773 A & JP 7-188065 A & HU 68943 A & CN 1109470 A	1-9
A	JP 60-246348 A (KAYAKU K. K.) 1985. 12. 06 (ファミリーなし)	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 2 . 0 9 . 0 3

国際調査報告の発送日

16.09.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4 P

9 1 5 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 0